Lane Medical Library

Aus der I. Medizinischen Klinik der Charité Berlin
Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. W. His.

Experimenteller Beitrag zur Pathogenese der Gicht

Inaugural-Dissertation

der

Hohen Medizinischen Fakultät

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin.

vorgelegt

von dem approbierten Arzte

Fritz Heydkamp

aus Barmen

Tag der Promotion: 6. November 1925

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstr. 29

90

Referent: Professor Dr. Gutzent.

Dekan: Geh. Rat Goldscheider.

Drei verschiedene Theorien lassen sich nach den heute vorliegenden Arbeiten über die Pathogenese der Gicht gegeneinander abgrenzen. Die von Brugsch und Schittenhelm (1) vertretene Auffassung geht dahin, daß die Harnsäure im gichtkranken Körper nicht vollkommen abgebaut werden kann, weil das im normalen Organismus vorhandene urikolytische Ferment fehlt. Als Beweis dafür werden Stoffwechseluntersuchungen angeführt, bei denen Organnukleine verfüttert werden, die dann zum Teil als Harnsäure den Organismus wieder verlassen. Daß dabei beobachtete Defizit wurde als fermentativ abgebaut angesehen, weil eine Erhöhöhung der Harnstoffausscheidung dabei gefunden wurde. Gegen diese Auffassung haben schon gleich nach Erscheinen dieser Arbeiten. Wiechowski, Soetbeer, Umber, Gudzent, Dohrn, Tannhauser und Sewerin, (zitiert nach Gudzent 2) wichtige Einwände geltend gemacht. Steudel (3) hatte an mehreren Versuchspersonen mit starkgährenden Stühlen gezeigt, daß im Dünndarm Harnsäure zerstört wird. Ebenso findet auch Schittenhelm und Harpuder (4) eine Zerstörung der Harnsäure im Dünndarm durch Bakterien. Das Endprodukt dieser Zerstörung ist nach einer Arbeit von Tannhäuser und Dorfmüller (5) das Ammoniak. Brugsch hat in Gemeinschaft mit Rother (6) im Tierversuch die Auffassung Steudels bestätigt. Der angenommene fermentative Abbau ist bisher für den Menschen nicht bewiesen, da sich das Defizit der älteren Arbeiten von Brugsch und Schittenhelm so erklärt. Schittenhelm hat mit Harpuder (4) nun in einer Reihe von Arbeiten die Theorie vom fermentativen Abbau der Harnsäure zu stützen gesucht. Er studierte den Einfluß parenteral verabreichter freier und gebundener Purinkörper. Nach diesen Versuchen werden diese zwar zum Teil in Harnsäure übergeführt und ein mehr minder großer Teil im Urin ausgeschieden, ein anderer Teil aber erscheint nicht wieder und gilt nach Angabe der Autoren als fermentativ abgebaut. Bei der intramuskulären

Anwendung von Adenosin und Guanosin, besonders bei ersterem, treten nach Angabe der Autoren heftige Reizerscheinungen auf. Gegen die Versuche mit Purinkörpern läßt sich aus den angeführten Urinanalysen schließen, daß bei den Versuchspersonen kein Stickstoff-Gleichgewicht bestanden hat. Dagegen war die Kost purinfrei, wie in der Arbeit erwähnt ist. Eine weitere Arbeit dieser Autoren, bei der gehäufte Mengen von Harnsäure (bis zu 35 gr) Patienten injiziert wurden und bei denen nur ein sehr geringer Teil bei der Organanalyse nach dem Tode (Veraschung der Organe und Untersuchung auf Harnsäure) wiedergefunden wurde, sollen hier nur erwähnt werden. Es läßt sich dagegen einwenden, daß es sich um moribunde Versuchspersonen handelt, wie schon Gudzent (2) geltend gemacht hat. Die weiteren Arbeiten beschäftigen sich mit der immer noch angenommenen Urikolyse, für die der Beweis nach ihrer eigenen Angabe nicht zu erbringen ist, wenn er auch als wahrscheinlich dargestellt wird. Harpuder und Heymann (7) kommen in einer Arbeit über die pharmakologische Beeinflussung des Purinstoffwechsels beim Menschen zu der Ansicht, daß bei der Zufuhr von Novasurol und Harnsäure intravenös die Harnsäure quantitativ zur Ausscheidung gebracht wird, auch wenn die Diurese erst durch das Novasurol mehrere Stunden später angeregt wird. Bei Zufuhr von Vorstufen der Harnsäure (es wurde das Hypoxantin und Hefenukleinsäure untersucht) tritt eine solche Ausscheidung quantitativ nicht ein, sondern die Versuche verlaufen genau so, wie die älteren Versuche schon beschrieben waren, nämlich ein Teil erscheint als Harnsäure im Urin wieder. Der andere Teil unterliegt wieder nach Ansicht der Autoren dem Abbau durch ein urikolytisches Ferment. Zu einer klaren Stellungnahme, ob die Harnsäure als Endprodukt des Stoffwechsels anzusehen ist, kommen die Autoren auch in dieser Arbeit noch nicht.

Eine andere Auffassung des Problems der Pathogenese der Gicht stammt von Tannhauser. Er bestätigt in älteren Arbeiten, daß die Harnsäure im Dünndarm einer Zerstörung unterliegt und er kommt auf Grund seiner ausgedehnten Studien über den Nukleinstoffwechsel (5) zu der Ansicht, daß die Harnsäure Stoffwechselendprodukt sein muß. Er entkräftigt den Beweis von Brugsch und Schittenhelm dadurch, daß er zeigt, daß die physiologischen Vorstufen Guanosin und Adenosin quantitativ als Harnsäure wieder erscheinen, also werden sie im Organismus bis

zur Harnsäure abgebaut und diese ist das Endprodukt. Er stellt ferner fest, daß auch der Gichtkranke in der Lage ist, seine Harnsäure, die aus dem intermediären Purinstoffwechsel stammt, quantitativ auszuscheiden. Seine Anschauung präzisiert er folgendermaßen (8): Das Studium des Nukleinstoffwechsels zeigt uns, daß wir bisher keine Erkrankung des Menschen kennen, die durch einen pathologischen Ablauf des Nukleinstoffwechsels verursacht wäre. Bei der Gicht unterscheiden wir eine primäre, konstitutionelle Gicht und eine sekundäre Gicht. Die primäre konstitutionelle Gicht dürfte ihre Ursache in einer konstitutionellen Funktionsschwäche (Minderwertigkeit) der Niere für die Harnsäureausscheidung haben. Infolge der hierdurch entstandenen Anhäufung von Natriumurat im Blut und in den Geweben kann es zu einer sich schleichend entwickelnden diffusen, nephritischen Erkrankung kommen. Eine sekundäre Gicht entsteht als Folgezustand einer diffusen, chronischen Nierenerkrankung, wenn durch die anatomischen Veränderungen der Niere neben den anderen Ausscheidungsfunktionen auch die Harnsäureausscheidung in schwerem Maße geschädigt ist. Gudzent führt (11) mit Recht gegen diese Auffassung die Tatsache an, daß Harnsäurevermehrung im Blut bei vielen Erkrankungen vorkommt, ohne zur Gicht zu führen, daß bei ausgesprochenen Gichtkranken die Blutharnsäure nicht vermehrt ist, und daß primäre Nierenerkrankungen, auch wenn sie zu den schwersten Störungen führen, äußerst selten mit Gicht zusammen auftreten. Gicht beginnt aber äußerst selten mit Nierenerkrankungen, vielmehr sehen wir primär die Gicht und erst sekundär in vielen nicht in allen Fällen Nierenschädigungen.

Die dritte Theorie, von Gudzent stammend sieht in der Gicht eine spezifische Gewebserkrankung; der Harnsäurestoffwechsel ist nicht gestört, denn die Harnsäure ist Endprodukt des Stoffwechsels wie beim Gesunden. Der intermediäre Purinabbau läuft genau so ab, wie beim Gesunden. Nur der Purinhaushalt ist verändert. Die Harnsäure (hierbei ist immer das Mononnatriumurat gemeint), haftet zu gewissen Zeiten mehr weniger im Gewebe, daß sich dann in einem Zustand befindet, den Gudzent als Uratohistechie bezeichnet. Für das Ausfallen der Harnsäure im Gewebe sind physikalisch-chemische Bedingungen maßgebend, die von ihm (10) und Kohler (9) in einer Reihe von Arbeiten klargestellt worden sind. In der zeitweisen Haftung der Harn-

säure sieht Gudzent ein rein sekundäres Symptom der Gicht, zwar ein sehr sinnfälliges, aber vielleicht noch nicht das wichtigste. Die wesentlichste Stütze seiner Theorie sind Versuche, die er in Gemeinschaft mit Wille (11) an Gesunden und Gichtkranken anstellte. In diesen Versuchen wurde gegenüber allen früheren Untersuchungen anderer Autoren nicht nur der Ablauf der Harnsäureausscheidung im Urin, sondern auch das Verhalten im Blute in fortlaufenden Analysen studiert. Dadurch war es zum ersten Male möglich, zumal reines Mononatriumurat in Wasser gelöst und nicht etwa Piperazin und andere körperfremde Lösungsmittel benutzt wurden, wie es andere Autoren vor ihm getan hatten (Umber (19) und andere) ein einwandfreies Bild von dem Verhalten der Harnsäure im Gewebe zu bekommen. Weiter hat er bei seinen Blutuntersuchungen gezeigt, 1. daß eine Erhöhung des Blutharnsäurewertes bei sehr verschiedenen Erkrankungen vorkommt, so beispielsweise bei Nierenerkrankungen, bei Lues III, Tabes und Paralyse und Lungentuberkulose in vielen Fällen, bei Leukämie und Arteriosklerose. Als 2. weitere Folgerung ergiebt sich aus dieser Arbeit, daß die Werte für die Blutharnsäure erheblich beim gleichen Patienten zeitlich schwanken. 3. Ergiebt sich, daß bei der Hälfte der Fälle von atypischer Gicht unter welchem Krankheitsbilde alle Fälle zu verstehen sind, die ohne Anfälle und Tophi zu zeigen, doch alle andern Symptome wie Myalgien, Neuralgien, Gelenkknirschen ect. aufweisen, der Blutharnsäurewert unter 3 mgr liegt. 4) daß die Blutharnsäurewerte bei der auch klinisch manifesten Gicht nicht immer erhöht sind; 5.) daß gerade eine Reihe von Fällen (5 Fälle) von schwerster Gicht keine Erhöhung der Blutharnsäurewerte über 3,5 mgr % zeigen. Der Schluß aus diesen Blutuntersuchungen ist der, daß die Stellung der Urikämie als diagnostisches Zeichen für die Erkennung der Gicht erschüttert ist.

Strittig ist nach diesen Erörterungen noch immer die Frage, ob die Harnsäure wirklich das Endprodukt des Stoffwechsels ist, wie Gudzent und Thannhäuser annehmen. Zwar hat Brugsch, der Mitarbeiter von Schittenhelm seine Anschauungen, daß die Harnsäure durch ein urikolytisches Ferment abgebaut wird, aufgegeben. Schittenhelm hält doch noch daran fest. Infolgedessen ist eine Nachprüfung notwendig. Von Verfütterungsversuchen mit Vorstufen der Harnsäure war naturgemäß ein Resultat nicht zu erwarten, da die Harnsäure, wie schon oben erwähnt, im

Dünndarm einer Zerstörung unterliegt. Es bleibt also zur Lösung dieser Frage nur der parenterale Weg übrig. In früheren Versuchen sind neben Harnsäure und Mononatriumurat das Xanthin und Hypoxanthin, sowie das Adenosin und Guanosin verwandt worden. Es erschien mir aussichtsvoll, Umschau nach einem Körper zu halten, der noch eine höhere Vorstufe der Harnsäure ist, als das Adenosin und Guanosin. Dieser Körper schien mir gegeben, indem von Steudel und Peiser (12) dargestellten tertiären guanylsauren Natrium und adenylsauren Natrium. Es handelt sich hier um einen chemisch reinen, christallinischen Körper, der eine quantitative Auswertung gestattet.

Versuchsanordnung!

Die Stoffwechseluntersuchungen wurden an 2 Patienten der ersten medizinischen Klinik der Charité, einem Falle von leichtem postencephalitischen Zustand, und einem Falle von leichter Incontinentia Urinae angestellt. Weiter haben sich mir drei Kollegen zur Verfügung gestellt. Ein weiterer Versuch war ein Selbstversuch. Die Kost für diese Versuchspersonen war nach folgenden Gesichtspunkten zusammengestellt. Sie war purinfrei, täglich in derselben kalorischen Menge, in gleicher Zusammensetzung und mit gleichem Stickstoffgehalt. In Anlehnung an die Kost von Frank und Schittenhelm (1) bei ihren Versuchen, war der Speisezettel folgender:

Morgens: 250 ccm Milch, eine Semmel mit Butter.

Vormittags: ½ Pfund Obst.

Mittags: eine Mehlspeise aus 100 gr Weizenmehl, 150 ccm Milch, drei Eiern, 50 gr Butter. Dazu 200 gr Kompott.

Nachmittags: ½ Pfund Obst, eine Semmel mit Butter, eine Tasse dünnen Kaffee.

Abends: Ein Brei aus 50 gr Weizen- oder Grießmehl und ¾ Ltr. Milch, außerdem 2 Eier, die mit weiteren 20 gr Butter zubereitet waren.

Die Kost enthielt also 98,6 gr Eiweis, 176,1 gr Fett und 357,3 gr Kohlehydrate. Insgesamt ca. 3500 Kalorien.

Ihr Stickstoffgehalt ist nach Stickstoffanalysen, die ich für Milch, Eier und Mehlspeisen ausführte 13,7 gr. Die vorstehen-

den nach den Tabellen von Heiser errechneten Werte sind vielleicht etwas zu hoch.

Durchfälle sind bei keinen der Versuchspersonen eingetreten, wenn auch von allen über ein gewisses Völlegefühl und über leichten Meteorismus geklagt wurde.

Methodik.

Die Blutharnsäurebestimmungen wurden nach der Angabe von Mandel und Steudel in ihren „minimetrischen" Blutuntersuchungen (15) mit dem Verfahren von Folin bestimmt. Die Enteiweißung des Blutes wurde mit Phosphorwolframsäure und $^2/_3$ n Schwefelsäure vorgenommen. Die Ablesungen wurden kolorimetrisch mit dem Apparat von Dubosq. angeführt. Im Urin wurde der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt. Die Phosphorbestimmte ich titrimetrisch mit Uranylacetat. Für die Urinharnsäurebestimmungen habe ich das gleiche Verfahren, wie für die Bestimmung der Blutharnsäure angewandt.

Das guanylsaure Natrium mußte zur intravenösen Injektion mit Essigsäure (10 %) neutralisiert werden. Es geht dabei in das sekundäre Natriumsalz über. Die Injektion erfolgte als Lösung von ein bis zwei Gramm guanylsaurem Natrium in 20 ccm Wasser. Die Lösung wurde bis 90 Grad erhitzt, dann langsam abgekühlt und körperwarm injiziert. Bei dieser Art der Lösung fallen die Salze nicht aus.

Die Vorperiode wurde solange ausgedehnt, bis die Versuchspersonen im Stickstoff-Gleichgewicht waren.

Die beiden ersten Versuche, die an den angeführten zwei Patienten der Klinik angestellt worden waren, verliefen nicht einwandfrei. Die Werte waren in allen Phasen so unregelmäßig, daß trotz aller Aufsicht heimlich andere Nahrung, als wie die vorgesehene genossen sein muß. Ich gebe also die Resultate nicht wieder.

Den dritten Versuch nahm ich an mir selbst vor. Zur Anamnese bemerke ich, daß ich 27 Jahre alt bin, außer zweier Kriegsverwundungen nicht krank war, auch jetzt keinerlei Beschwerden habe. Körpergewicht 68 kg Größe 1,74 m.

Der Versuch verlief störungslos. Irgendwelche unangenehmen subjektiven Erscheinungen habe ich nicht empfunden.

Injektion von 1 Gramm guanylsaurem Natrium intravenös.

Vorperiode.

Menge	spez. Gew.	P_2O_5	N	U
1000	1020	1,750	5,586	0,457
700	1022	2,275	9,105	0,312
350	1028	1,187	5,973	0,182
600	1027	1,560	9,854	0,192
800	1020	2,348	10,370	0,186

Versuch.					Blut	Umgr.
Durch. d. Vorp.	580	1020—1028	1,698	8,714	0,187	2,107
1. Tag.	720	1017—1028	1,845	8,253	0,238	1,597
2. Tag.	820	1030	3,579	13,868	0,870	
3. Tag.	810	1020	1,629	9,106	0,444	
4. Tag.	500	1028	2,085	8,953	0,560	

Die Durchschnittsharnsäureausscheidung pro Tag der dreitägigen Vorperiode beträgt 0,187 gr.

Nach der Injektion wurden am 1. Tage 0,051 gr, am 2. Tage 0,683 gr zusammen 0,734 gr Harnsäure über den Vorperiodenwert ausgeschieden. Mithin werden 178 % über die durch Rechnung zu erwartende Menge von 0,4125 gr Harnsäure ausgeschieden.

Auch am 3. und 4. Tage hält die Mehrausscheidung noch an. Die Blutharnsäurewerte liegen zwischen 2,107 mgr der Vorperiode und 1,597 mgr % nach 24 Stunden.

Die Durchschnittsstickstoff- und Phosphorsäureausscheidung beträgt 8,714 gr N und 1,698 gr P_2O_5

Am ersten Tage des Versuchs sind die Werte kaum verändert. Dagegen findet sich am 2. Tage eine so starke Mehrausscheidung von

+ 5,154 gr N und + 1,9 gr P_2O_5

daß sie weit über die Menge hinausgeht, die von der Umsetzung des guanylsaurem Natriums zu erwarten ist. Am 3. und 4. Tage sind die Werte wieder in Uebereinstimmung mit den Werten der Vorperiode.

Der vierte Versuch wurde an einen Kollegen durchgeführt. Zur Anamnese ist zu sagen, daß er 22 Jahre alt ist. Sein Kör-

pergewicht ist 53,5 kg Größe 1,70. Besondere Erkrankungen hat er nicht gehabt. Auch jetzt fühlt er sich wohl.

Der Versuch verlief auch hier störungslos, unangenehme Erscheinungen hat er nach der Injektion nicht bemerkt.

Injektion von 1,3 gr guanylsaurem Natrium intravenos.

Vorperiode.

Menge	spez. Gew.	P_2O_5	N	U
920	1021	2,441	12,620	0,385
1180	1017	2,319	10,755	0,343
1020	1026	2,703	11,292	0,365
960	1022	2,731	11,381	0,372

Versuch:

Durch. d. Vorp	1020	1017 = 1026	2,556	11,143	0,366
1. Tag.	1470	1017 = 1022	2,895	12,303	0,292
2. Tag.	940	1020 = 1026	2,964	10,192	0,233
3. Tag.	990	1023	2,970	10,396	0,386
4. Tag.	1400	1017	3,500	11,172	0,333

Gasstoffwechsel 1549,0 Kal. und 1503,9 Kal. in der Vorperiode.

1479,4 Kal. nach 24 Stunden = — 0,8 %

Dieser Versuch verlief resultatlos, was die Ausscheidung der Harnsäure angeht. Wir hatten dieser Versuchsperson zu der oben erwähnten Kost noch 2 weitere Eier und 5 Semmeln sowie 20 gr Butter zugelegt. Damit hatte sich die Eiweißmenge auf ca. 120 gr vermehrt, eine Zufuhr, die für die konstitutionellen Verhältnisse der Versuchsperson vielleicht zu reichlich war.

Ich hebe bei dieser Versuchsperson gleichzeitig mehrere Male vor und nach der Injektion den Gasstoffwechsel nach der Methode von Zuntz-Geppert bestimmen lassen. Herrn Dr. Siebert und Herrn Dr. Bernhardt danke ich für die Ausführung dieser Bestimmungen auch an dieser Stelle bestens. Die Berechnung des Umsatzes erfolgt in Kalorien um besser vergleichbare Werte zu erhalten nach den Tabellen von Harris und Benedikt.

Der fünfte Versuch wurde an einer Kollegin durchgeführt. Zur Anamnese ist zu bemerken, daß sie 28 Jahre alt ist, 1,63 m

groß, Körpergewicht 56,3 kg. Sie war nie besonders krank. Ein halbes Jahr vorher war sie in Behandlung gewesen wegen einer Gährungsdyspepsie. Jetzt Wohlbefinden. Die Injektion wurde gut vertragen. Subjektive Beschwerden bestanden nicht.

Injektion von 1 gr guanylsaurem Natrium intravenös.

Vorperiode.

Menge	spez. Gew.	P_2O_5	N	U
1460	1014	1,241	7,972	0,168
1460	1017	1,649	9,483	0,355
1250	1016	1,625	10,938	0,340
1160	1017	1,806	9,147	0,444
1110	1017	1,898	9,879	0,325

Versuch.

Durch. d. Vorp.	1290	1014= 1019	1,649	9,484	0,326	Gasstoffw. 1799,2 Kal.
1. Tag	1240	1014= 1023	2,210	10,998	0,514	1817,1 Kal. = + 1 %
2. Tag	1010	1016 1027	2,329	11,927	0,511	1703,1 Kal. = — 5,3
3. Tag	640	1023	1,696	8,531	0,419	
4. Tag	1020	1020	1,880	10,110	0,411	
5. Tag	1000	1022	1,540	9,520	0,321	

Die tägliche Durchschnittsharnsäureausscheidung aus den 5 Tagen der Vorperiode beträgt 0,326 gr.

Nach der Injektion wurde am nächsten Tage 0,188 gr am 2. Tage 0,185 gr zusammen 0,373 gr über den Vorperiodenwert ausgeschieden. Mithin 90 % der durch Rechnung zu erwartenden Menge von 0,4125 gr. Auch am 3. und 4. Tage ist eine geringe Mehrausscheidung vorhanden.

Die Durchschnittstickstoff- und Phosphorsäureausscheidung der Vorperiode beträgt 9,484 gr N und 1,644 gr P_2O_5

Am 1. Tage ist bereits eine Mehrausscheidung festzustellen, eine noch größere am 2. Tage zus. + 3,947 gr N und + 1,250 gr P_2O_5

Auch diese Menge geht weit über den Wert hinaus, der von der Umsetzung des guanylsaurem Natriums zu erwarten ist. Am 3. und 4. Tage sind die Werte wieder in Uebereinstimmung mit den Werten der Vorperiode. Der Gasstoffwechsel ergab in der Vorperiode im 1. Versuch 1833,7 Kal. Im 2. Versuch 1764,3 Kal.

24 Stunden nach der Injektion 1817,1 Kal. = + 1 %.
48 Stunden nach der Injektion 1703,1 Kal. = — 5,3 %.

Ein Einfluß wird also nicht beobachtet. Die geringen Schwankungen liegen im Bereiche der Fehlergrenzen der Zuntz-Geppertschen Methode.

Der sechste Versuch wurde an einem Kollegen durchgeführt. Anamnestische Daten: Alter 24 Jahre, Größe 1,80 m, Körpergewicht 70,5 kg nie ernstlich krank gewesen, auch jetzt Wohlbefinden. Die Injektion wurde gut und reaktionslos vertragen, keine Schmerzen und kein Unbehagen während der Dauer des Versuchs. Injektion von 1,5 gr guanylsaurem Natrium intravenös.

Vorperiode.

	Menge	spez. Gew.	P_2O_5	N	U
	640	1032	1,728	8,590	0,339
	620	1033	1,922	9,027	0,310
	620	1028	2,195	9,731	0,421
	720	1026	1,930	10,260	0,494
	580	1026	1,357	6,107	0,400
		Versuch.			
Durch. d. Vorp.	635	1026—1033	1,826	8,743	0,393
1. Tag.	1120	1006—1027	2,968	12,069	0,738
2. Tag.	740	1028—1040	2,370	7,790	0,730
3. Tag.	720	1027	2,275	7,618	0,748
4. Tag.	840	1018	1,966	9,786	0,562

Gasstoffwechsel in der Vorperiode 1595,3 Kal.
3 Stunden nach der Injektion 1622 Kal. und acht Stunden nach der Injektion 1590 Kal.

Die tägliche Durchschnittsharnsäureausscheidung aus fünf Tagen der Vorperiode beträgt 0,393 gr. Am 1. Tage werden 0,345 gr am 2. Tage 0,337 gr zusammen 0,682 gr mehr Harnsäure über den Vorperiodenwert ausgeschieden. Mithin 113 % der durch Rechnung zu erwartenden Menge von 0,619 gr. Noch am 3. und 4. Tage ist eine starke Mehrausscheidung vorhanden.

Die Durchschnittsstickstoff- und Phosphorsäureausscheidung der Vorperiode beträgt 8,743 gr N und 1,823 gr P_2O_5 Nur einen Tag nach der Injektion ist eine sehr starke Mehrausscheidung von Stickstoff vorhanden. Sie beträgt + 3,3 gr.

Die folgenden Tage zeigen nur eine geringe Veränderung. Die Phosphorsäureausscheidung ist ebenfalls am 1. Tage stark erhöht + 1,24 gr. Am 2. und 3. Tag ist noch eine geringe Vermehrung vorhanden. Jedenfalls geht auch hier die Mehrausscheidung von Stickstoff und Phosphorsäure über die Menge hinaus, die von der Umsetzung des guanylsaurem Natriums zu erwarten ist. Der Gasstoffwechsel war in der Vorperiode 1595,3 Kal. 3 Stunden nach der Injektion 1622,0 Kal. 8 Stunden nach der Injektion 1590,0 Kal. Eine Veränderung ist auch hier nicht erkennbar.

Meine Fragestellung und meine Versuchsanordnung ließ hinsichtlich der Harnsäure entweder eine geringere oder eine annähernd quantitative Menge erwarten. Bei einer nicht vollständigen Ausscheidung wäre ein Harnsäureabbau im Sinne Schittenhelms anzunehmen.

Im Versuch 3 fanden sich in zwei Tagesmengen 178 %
Im Versuch 5 90 %
Im Versuch 6 113 %

Keinesfalls also ist eine geringere Ausscheidung vorhanden, die für einen fermentativen Abbau der Harnsäure sprechen könnte.

Auffällig ist nun aber im 3. und 6. Versuch die eMhrausscheidung über die zu erwartende Menge. Betrachten wir die Stickstoffausscheidung, so sehen wir dort ganz auffällige Steigerungen, die weit über die bei der Umsetzung des guanylsaurem Natriums zu Harnsäure entstehende Stickstoffmenge, hinaus geht. Auch die Phosphorsäurewerte zeigen derartig hohe Steigerungen.

Dieser Vorgang steht ganz zweifellos in Zusammenhang mit dem injizierten guanylsaurem Natrium. Er ist bereits von Steudels Schüler Rosenfeld (13), bei seinen Kaninchen-Versuchen beobachtet worden, ohne daß er diesen Vorgang erklären konnte. Er vermutete eine spezifisch-dynamische Wirkung der Guanylsäure. Als ich in meinem Selbstversuch die Beobachtung Steudels beziehungsweise Rosenfelds bestätigt fand, prüfte ich in späteren Versuchen den Gasstoffwechsel, in der Hoffnung, in einer etwa eintretenden Steigerung eine Bestätigung dieser Vermutung zu finden. Die Untersuchungen ließen aber Steige-

rungen nicht erkennen. Doch spräche das noch nicht gegen die Annahme denn die Steigerung könnte sehr wohl innerhalb der Fehlergrenzen liegen und so dem Nachweis entgehen.

Ich prüfte auch wiederholt die Leukocytenwerte vor und im Versuch, ohne dabei Veränderungen oder Vermehrungen zu finden. Man könnte auch an eine Ausschwemmung des Harnstoffs aus dem Gewebe denken, verursacht durch den Reiz der Guanylsäure, die hier etwa wie ein Phamakon wirken könnte. Dagegen aber spricht das Parallelgehen mit den erhöhten Phosphorsäurewerten.

Die Vermutung Rosenfelds, daß es sich um eine spezifisch-dynamische Wirkung der Guanylsäure handelt, die eine erhöhte Eiweißverbrennung bewirkt, vermag noch am besten den beobachten Vorgang zu erklären. Mit dieser Annahme verlieren aber meine Harnsäurebefunde und die aller Autoren, die höhere Harnsäurevorstufen injiziert haben, an Eindeutigkeit. Es kann dann mit Recht der Einwand gemacht werden, daß das mehr an Harnsäure gar nicht aus dem Abbau des guanylsaurem Natriums stammt, sondern aus der durch diesen Körper angefachten Verbrennung von Eiweiß, wobei auch nukleinhaltiges Material in den Verbrennungsprozeß mit hineingezogen wird. Das widerspräche aber jeder bisherigen Erfahrung.

Doch liegt eine andere Auffassung durchaus im Bereiche der Möglichkeit. Ich fand bekanntlich in meinen Versuchen zweimal eine erheblich über das erwartete Maß hinausgehende Harnsäuremenge gleichzeitig mit einer sehr gesteigerten Stickstoff- und Phosphorsäureausscheidung. Diese Harnsäuremenge läßt sich in zwei Quanten zerlegen, das eine Quantum entspricht der durch den Abbau des guanylsaurem Natriums zu erwartenden Menge, das zweite Quantum der durch die spezifisch-dynamische Wirkung hervorgerufenen Mehrverbrennung nukleinhaltigen Materials.

Auch diese Auffassung vermag nicht den Zweifel an der Eindeutigkeit meiner Versuchsergebnisse und der anderer Autoren, die vor mir ähnliche Versuche angestellt haben, zubeheben. Es müssen deshalb Wege gesucht werden, die diese Zweifel in der Deutung der Befunde ausschließen. Derartige Versuche sind noch im Gange.

Herrn Professor Gudzent danke ich bestens für die freundliche Ueberlassung des Themas aus dem Rahmen einer größeren Versuchsreihe und für die weitgehende Unterstützung, die er mir bei dieser Arbeit hat zuteil werden lassen.

Frau Dr. med. Poß, Herrn Dr. med. Scheller und Herrn cand. med. Rosenthal danke ich für die Freundlichkeit, sich zu diesen Versuchen zur Verfügung gestellt zu haben. Ebenso bin ich der der Klinik angegliederten Diätküche für das freundliche Entgegenkommen bei diesen Stoffwechseluntersuchungen zu Dank verpflichtet.

Literatur.

1. *Brugsch* und *Schittenhelm:* Der Nukleinstoffwechsel und seine Störungen. Jena 1910, Verlag Fischer.
2. *Gudzent:* Festschrift für W. His. Zeitschrift für klin. Medizin, Bd. 99.
3. *Steudel:* Zeitschrift f. Physiol. Chemie, Band 124.
4. *Schittenhelm* und *Harpuder:* Zeitschrift f. die ges. exp. Medizin, Bd. 27.
5. *Thannhauser:* Zeitschrift f. physiol. Chemie, Band 100, 112, 114, 115.
6. *Brugsch* und *Rother:* Zeitschrift f. physiol. Chemie, Band 143.
7. *Harpuder* und *Heymann:* Zeitschrift f. d. ges. exp. Medizin, Bd. 42, 44.
8. *Thannhauser:* Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Band 135.
9. *Gudzent:* Zeitschrift f. physiol. Chemie, Band 60, 63.
10. *Kohler:* Zeitschrift f. physiol. Chemie, Band 70, 72. Ergebnisse innerer Medizin und Kinderheilkunde, Band 17.
11. *Gudzent* und *Wille:* Zeitschrift f. klin. Medizin, Band 90.
12. *Steudel* und *Peiser:* Zeitschrift f. physiol. Chemie, Band 108.
13. *Rosenfeld:* Zeitschrift für physiol. Chemie, Band 138.
14. *Frank* und *Schittenhelm:* Zeitschrift f. physiol. Chemie, Band 63.
15. *Mandel* und *Steudel:* Die minimetrischen Blutuntersuchungsmethoden. 1. Auflage, 1923. De Gruyter.
16. *Hoppe — Seyler — Tierfelder:* Die physiologisch-chemischen Untersuchungsmethden, Springer 1924.
17. *Mohr* und *Beutenmüller:* Die Methoden der Stoffwechseluntersuchungen, Bergmann, 1909.
18. *Grafe:* Die Physiologie und Pathologie des ges. Stoffwechsels bei der Ernährung des Menschen, Bergmann 1923.
19. *Umber*-Lehrbuch der Stoffwechselkrankheiten, Urban und Schwarzenberg 1925.

Lebenslauf.

Als Sohn des Kaufmanns Fritz Heydkamp und seiner Ehefrau Thusnelda geb. Strohmeyer wurde ich am 19. April 1898 zu Barmen geboren. Nach Besuch der Volksschule in Barmen, Vohwinkel und Elberfeld, sowie der Vorschule in Benrath wurde ich Ostern 1908 in das Realprogymnasium zu Benrath aufgenommen. Das Einjährigenzeugnis erhielt ich 1915 am Realgymnasium an der Klosterstraße zu Düsseldorf. Dann besuchte ich das Realgymnasium zu Duisburg und Gelsenkirchen. Dort wurde ich Oktober 1917 mit der Oberprimareife entlassen und zum Heeresdienst eingezogen. Meine Kriegsdienstzeit leistete ich beim Regiment 57 und beim Reserveregiment 202 ab. Am 6. Mai 1918 bestand ich am Realgymnasium in Gelsenkirchen meine Reifeprüfung. Am 4. Juli 1918 geriet ich schwerverwundet in englische Gefangenschaft. In England als Dolmetscher tätig wurde ich November 1919 aus dem Heeresdienst entlassen und am 6. Januar 1920 an der Berliner Universität immatrikuliert. Meine ärztliche Vorprüfung legte ich am 26. Februar 1922 ab. Meine klinischen Studien setzte ich in Göttingen fort, dort bestand ich am 17. Oktober 1924 die Staatsprüfung. Mein praktisches Jahr leistete ich an der 1. Medizinischen Klinik der Charité ab.